

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 mai 2004 (13.05.2004)

PCT

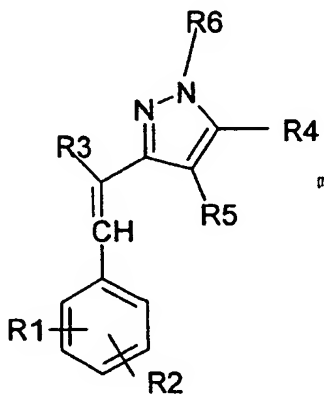
(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/039306 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/003160 (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOULLE, Christophe [FR/FR]; 22, rue Gambetta, F-77400 Lagny/Seine (FR). ROZOT, Roger [FR/FR]; 12, allée du Noyer, F-77400 Lagny/Seine (FR).
- (22) Date de dépôt international : 24 octobre 2003 (24.10.2003)
- (25) Langue de dépôt : français (74) Mandataire : L'OREAL; Lhoste, Catherine- D.I.P.I., 25-29, Quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).
- (26) Langue de publication : français (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
- (30) Données relatives à la priorité :
02/13522 29 octobre 2002 (29.10.2002) FR
60/425,276 12 novembre 2002 (12.11.2002) US

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: HAIR TREATMENT COMPOSITION CONTAINING A STYRYL-PYRAZOLE COMPOUND, AND USE OF SAID COMPOSITION IN ORDER TO STIMULATE OR INDUCE HAIR OR EYELASH GROWTH AND/OR TO STOP HAIR LOSS

(54) Titre : COMPOSITION CAPILLAIRE CONTENANT UN COMPOSE STYRYL-PYRAZOLE, SON UTILISATION POUR STIMULER OU INDUIRE LA POUSSE DES CHEVEUX OU DES CILS ET/OU FREINER LEUR CHUTE



(57) Abstract: The invention relates to a hair- or eyelash-care or -make-up composition containing, in a physiologically-acceptable medium, an effective quantity of a styryl-pyrazole compound having formula (I) or one of the salts thereof, in order to stimulate or induce hair or eyelash growth and/or to stop hair loss, wherein: R₁, R₂, R₄ and R₅ represent H, a halogen, OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R'', NR₇C(=NR'₇)NR''R'', NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R'', a saturated or unsaturated alkyl radical at C₁-C₂₀, a saturated or unsaturated ring which is separate or fused to another ring, optionally containing at least one heteroatom, whereby said alkyl radicals and said rings can also be substituted, with R₇, R'₇, R'' and R''' denoting independently H, an alkyl radical at C₁-C₂₀ or a ring which is isolated or fused to another ring, the alkyl radicals or said rings being saturated or unsaturated and optionally substituted; R₈ represents CN, COOR₈, CONR₈R'₈, COR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R'₈, with R₈ and R'₈ denoting independently H, a radical alkyl at C₁-C₂₀ or a ring which is isolated or fused to another ring and optionally containing at least one heteroatom, the alkyl radicals or said rings being saturated or unsaturated and optionally substituted; R₉ represents hydrogen, COOR₉, COR₉, CSR₉, COSR₉, CONR₉R'₉, SO₂R₉, SO₂NR₉R'₉, a

saturated or unsaturated alkyl radical at C₁-C₂₀ which may be separate or fused to another ring, optionally containing at least one heteroatom, whereby said alkyl radicals and said rings can also be substituted, with R₉ and R'₉ denoting independently H, an alkyl radical at C₁-C₂₀ or a ring which is isolated or fused to another ring, the alkyl radicals or said rings being saturated or unsaturated and optionally substituted.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou cils contenant dans un milieu physiologiquement acceptable une quantité efficace d'un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou un de ses sels, pour stimuler ou induire la pousse des cheveux ou des cils et/ou freiner leur chute dans laquelle : R₁, R₂, R₄ et R₅ représentent H, un halogène, OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R'', NR₇C(=NR'₇)NR''R'', NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R'', un radical alkyle, saturé ou non, en C₁-C₂₀, un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, avec R₇, R'₇, R'' et R''', désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₂₀

[Suite sur la page suivante]

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/039306 A2



MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle, les radicaux alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués ; R_3 représente CN, COOR₈, CONR₈R'₈, COR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R'₈, avec R₈ et R'₈ désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₂₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués ; R₆ représente l'hydrogène, COOR₉, COR₉, CSR₉, COSR₉, CONR₉R'₉, SO₂R₉, SO₂NR₉R'₉, un radical alkyle en C₁-C₂₀ saturé ou non ou un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués, avec R₉ et R'₉ désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₂₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle, les radicaux alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués.

Composition capillaire contenant un composé styryl-pyrazole, son utilisation pour stimuler ou induire la pousse des cheveux ou des cils et/ou freiner leur chute

5

DOMAINE DE L'INVENTION

L'invention a pour objet une composition de soin capillaire contenant une quantité efficace d'un composé pyrazolique et plus spécialement d'un styryl-pyrazole, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines et/ou freiner leur chute. Elle se rapporte, en outre, à un procédé de traitement cosmétique ainsi qu'à de nouveaux composés styryl-pyrazole, destinés à stimuler la croissance des fibres kératiniques et/ou freiner leur chute.

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

En particulier, l'invention a trait à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou des cils, contenant une quantité efficace d'un composé styryl-pyrazole, destinée à augmenter leur densité et/ou améliorer leur aspect.

ARRIERE PLAN DE L'INVENTION

La croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux et de leur environnement matriciel. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

A la phase anagène (phase active ou de croissance), qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines. Au cours de cette phase, le cheveu subit une évolution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

La phase terminale ou phase télogène, qui dure quelques mois, correspond à une phase de repos du follicule et le cheveu finit par tomber. A la fin de cette période de repos, un nouveau follicule est régénéré, sur place, et un autre cycle recommence.

La chevelure se renouvelle donc en permanence et sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, 10% environ sont au repos et seront remplacés en quelques mois.

5

La chute ou perte naturelle des cheveux peut être estimée, en moyenne, à quelques cent cheveux par jour pour un état physiologique normal. Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

10

En outre, différentes causes peuvent entraîner une perte importante, temporaire ou définitive, des cheveux. Il peut s'agir de chute et d'altération des cheveux au décours d'une grossesse (post partum), au cours d'états de dénutrition ou de déséquilibres alimentaires ou encore au cours d'états d'asthénie ou de dysfonctionnement hormonal comme cela peut être le cas au cours ou au décours de la ménopause. Il peut également s'agir de chute ou d'altérations des cheveux en relation avec des phénomènes saisonniers.

15

Il peut s'agir également d'une alopecie, qui est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire entraînant dans un premier temps l'accélération de la fréquence des cycles au détriment de la qualité des cheveux, puis de leur quantité. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté, entraînant ainsi un appauvrissement progressif de la chevelure. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopecie diffuse du vertex.

20

25

Le terme alopecie recouvre aussi toute une famille d'atteintes du follicule pileux ayant pour conséquence finale la perte définitive, partielle ou générale des cheveux. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénique. Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement, il s'agit alors d'alopecie andro-chrono-génétique ; cette forme d'alopecie concerne notamment les hommes.

30

Il est connu, par ailleurs, que certains facteurs tels qu'un déséquilibre hormonal, un stress physiologique, la malnutrition, peuvent accentuer le phénomène.

35

Dans certaines dermatoses du cuir chevelu à caractéristique inflammatoire, telles que par exemple le psoriasis ou les dermatites séborrhéïques, la chute des cheveux peut être fortement accentuée ou entraîner des cycles des follicules fortement perturbés.

- 5 On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'alopécie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.
- 10 Dans cette optique, on a déjà proposé un grand nombre de compositions comprenant des actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-pipéridinopyrimidine 3-oxyde ou "minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les documents EP 0353123, EP 0356271, EP 0408442, EP 0522964, EP 0420707, EP 0459890,
- 15 EP 0519819.

- Des études cliniques ont démontré que des analogues de PGF2- α avaient la propriété de provoquer la croissance de poils et de cils chez l'homme et chez l'animal (Murray A. and Johnstone M.D., 1997. *Am. J. Opht.*, 124(4), 544-547). Chez l'homme, des essais
- 20 réalisés sur le cuir chevelu ont montré qu'un analogue de prostaglandine E2 (le viprostol) avait la propriété d'augmenter la densité capillaire (Roenigk HH., 1988. *Clinic Dermatol.*, 6(4), 119-121).

- Par ailleurs, le document WO 98/33497 décrit des compositions pharmaceutiques
- 25 contenant des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines, destinées à lutter contre la chute des cheveux chez l'homme. Les prostaglandines du type A2, F2 α et E2 sont mentionnées comme préférées.

- Cependant, les prostaglandines sont des molécules au temps de demi-vie biologique
- 30 très court et agissant de façon autocrine ou paracrine, ceci traduisant le caractère local et labile du métabolisme des prostaglandines (Narumiya S. et al., 1999, *Physiol. Rev.*, 79(4), 1193-1226).

- Il apparaît donc comme important, pour maintenir et/ou augmenter la densité capillaire
- 35 chez l'homme de préserver les réserves endogènes de PGF2- α comme de PGE2 des différents compartiments du follicule pileux ou de son environnement cutané proche.

Une solution donnant de bons résultats est l'utilisation de composés inhibiteurs de lipoxygénase et/ou inducteurs de la cyclo-oxygénase en vue de favoriser la croissance des cheveux ; une hypothèse est que l'utilisation de tels composés oriente le métabolisme des acides gras vers la synthèse endogène de prostaglandines de préférence à d'autres voies.

Toutefois, pour améliorer encore les résultats, il serait souhaitable de pouvoir prolonger l'activité des prostaglandines impliquées dans la croissance et le maintien du cheveu en vie.

Il est par ailleurs bien connu que les programmes de différenciation des kératinocytes de l'épiderme et du follicule pileux sont clairement différents. Ainsi, il est connu que les kératines de la tige pileuse représente une famille (Langbein et al., 2001, J. Biol. Chem. 276 : 35123-35132) distincte de celle exprimée dans l'épiderme, que les marqueurs de différenciation tels que les kératines K₁ et K₁₀ ne sont pas exprimés dans le follicule pileux et en particulier dans la gaine externe (Lenoir et al., 1988, Dev. Biol. 130 : 610-620), que la trichohyaline (O'Guin et al., 1992, J. Invest. Dermatol. 98 : 24-32) et la kératine K6irs (Porter et al., 2001, Br. J. Dermatol. 145 : 558-568) sont exprimées dans le follicule pileux en particulier dans la gaine interne mais pas dans l'épiderme, et que la cyclo-oxygénase de type 1, si elle est exprimée dans l'épiderme, ne l'est pas dans les kératinocytes du follicule pileux mais dans la papille dermique (Michelet. et al., 1997, J. Invest. Dermatol. 108 : 205-209).

Le demandeur a maintenant mis en évidence qu'une enzyme spécifiquement impliquée dans la dégradation de ces prostaglandines est présente dans la papille dermique du cheveu, qui est un compartiment déterminant pour la vie du cheveu. En effet, le demandeur a maintenant prouvé la présence de 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase (15-PGDH en abréviation) à ce niveau. Il a en outre montré que l'inhibition de la 15-PGDH a un effet bénéfique sur la croissance pileuse.

C'est pourquoi la présente invention se rapporte à une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines et notamment capillaires contenant au moins un inhibiteur particulier de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase et un milieu physiologiquement acceptable.

La 15-PGDH est une enzyme clé dans la désactivation des prostaglandines, en particulier de la PGF2- α , et de la PGE2, qui sont des médiateurs importants de la

croissance et la survie du cheveu. Elle répond à la classification EC 1.1.1.141 et est NAD⁺ dépendante. Elle a été isolée de rein de porc ; on a notamment observé son inhibition par une hormone thyroïdienne, la tri-iodo thyronine, à des doses très supérieures aux doses physiologiques.

5

Cependant, il n'avait jamais été proposé d'utiliser un inhibiteur de 15-PGDH pour maintenir et/ou augmenter la densité des fibres kératiniques humaines et notamment la densité capillaire et/ou pour réduire l'hétérogénéité des diamètres des fibres kératiniques et notamment des cheveux chez l'homme. Par augmenter la densité des fibres kératiniques, et notamment la densité capillaire, on entend augmenter le nombre des fibres kératiniques, et notamment des cheveux par cm² de peau ou de cuir chevelu.

10

EXPOSE DE L'INVENTION

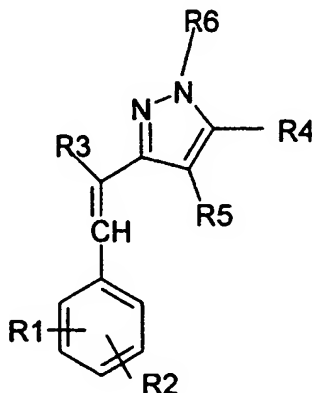
15

Le demandeur a trouvé que certains composés pyrazoliques et notamment certains styryl-pyrazoles salifiés ou non, sont d'une façon surprenante dotés d'une activité favorable à l'amélioration de la densité des fibres kératiniques humaines notamment la densité capillaire. Il a par ailleurs trouvé que ces composés sont des inhibiteurs de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase.

20

La présente invention a donc pour objet une composition de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques notamment humaines, et plus spécialement une composition de soin capillaire ou de mascara à application topique? contenant dans un milieu physiologiquement acceptable une quantité efficace d'un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels :

25



dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation notamment cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines comme les cils et les cheveux des êtres humains et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval ou chat par exemple).

10 L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur croissance, freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique ainsi qu'à l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de
15 ses sels pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique.

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les
20 cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de
25 soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition capillaire pour être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

30 En particulier, l'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain ou pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain pour traiter ou destinée à traiter l'alopecie d'origine naturelle et en particulier
35 androgénique ou andro-chrono-génétique. Ainsi, cette composition permet de maintenir en bon état la chevelure et/ou lutter contre la chute naturelle des cheveux et plus spécialement celles des hommes.

L'invention a encore pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels, dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils d'être humain, pour induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité ainsi que l'utilisation d'au moins un
5 composé de formule (I) ou d'un de ses sels, pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité. Cette composition permet ainsi de maintenir en bon état les cils et/ou améliorer leur état et/ou leur aspect.

10 L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques (cheveux ou cils notamment) et/ou de la peau d'où émergent lesdites fibres, y compris du cuir chevelu et des paupières, en particulier destiné à stimuler la croissance des fibres kératiniques d'être humain et/ou freiner leur chute, caractérisé
15 par le fait qu'il consiste à appliquer sur les fibres kératiniques et/ou la peau d'où émergent lesdites fibres, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les fibres kératiniques et/ou la peau d'où émergent lesdites fibres, et éventuellement à rincer les fibres et/ou ladite peau.

20 Ce procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des fibres kératiniques en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré. En outre, il peut être utilisé quotidiennement pendant plusieurs mois, sans prescription médicale.

25 Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, destiné à stimuler la croissance des cheveux d'être humain et/ou freiner leur chute, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique
30 comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

Ce procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux en leur donnant une plus
35 grande vigueur et un aspect amélioré. En outre, il peut être utilisé quotidiennement pendant plusieurs mois.

Plus spécialement, la présente invention a pour objet un procédé de soin cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les
5 cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

L'invention a encore pour objet un procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il
10 consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou les paupières. Cette composition de mascara peut être appliquée seule ou en sous-couche d'un mascara pigmenté classique et être éliminée
15 comme un mascara pigmenté classique.

L'invention a encore pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un
20 actif additionnel favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant la chute choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs et plus spécialement choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique comme agent pour préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du
25 follicule pileux.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels pour la fabrication d'une composition destinée à
30 préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de
35 formule (I) ou de l'un de ses sels comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase de la peau humaine. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la fabrication d'une

composition destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase en particulier chez l'être humain.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES MODES DE RÉALISATION DE L'INVENTION

5

Par inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase, on entend un composé de formule (I) qui soit capable d'inhiber ou de diminuer l'activité de l'enzyme 15-PGDH notamment de l'homme, et/ou capable d'inhiber, diminuer ou ralentir la réaction catalysée par cette enzyme.

10

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule (I) est un inhibiteur spécifique de la 15-PGDH ; par inhibiteur spécifique on entend un composé de formule (I) qui soit peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de PGF2- α ou de PGE2. Selon un mode de mise en œuvre particulier de l'invention, l'inhibiteur de la 15-PGDH est peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de PGF2- α ou de PGE2. Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, l'inhibiteur de la 15-PGDH n'est peu ou pas inhibiteur de la prostaglandine synthase (PGF synthase).

15

20 En effet, le demandeur a maintenant trouvé, que la PGF synthase est également exprimée dans la papille dermique. Le maintien d'une quantité efficace de prostaglandines au site d'action résulte donc d'un équilibre biologique complexe entre la synthèse et la dégradation de ces molécules. L'apport exogène de composés inhibant le catabolisme sera donc moins efficace si cette activité est combinée à une inhibition de la synthèse.

25

Dans la suite du texte, et sauf mention expresse, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) sous forme non ionique que sous forme de sel.

30

Avantageusement, les composés de formule (I) présentent une activité inhibitrice de la 15-PGDH qui est supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase. En particulier, le rapport entre les activités inhibitrices respectivement de la PGF synthase et de la 15-PGDH pour une concentration donnée, déterminées notamment par les concentrations inhibitrices de 50 % de l'activité enzymatique respectivement de la PGF synthase, IC_{50%}, et de la 15-PGDH, IC_{50%}, est au moins supérieur à 1, et notamment d'au moins 3:1, avantageusement supérieur ou égal à 5:1. Les composés préférés de l'invention

35

présentent un ratio IC_{50fs}/IC_{50dh} supérieur ou égal à 10:1, et en particulier supérieur ou égal à 15.

5 "Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou Z ou E ou un mélange d'isomères cis/trans ou Z/E. En particulier, le cycle aromatique peut être en position cis ou trans ou Z ou E et mieux en position Z par rapport au cycle pyrazole. Ce ou ces composés peuvent aussi être sous forme tautomère. Ils peuvent être également des
10 énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.

Selon l'invention, les cycles employés pour R_1 à R_{10} , R'_7 , R''_7 , R'''_7 , R'_8 , R'_9 , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés
15 ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. Ils peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle qui peut être identique ou différent. Comme cycles carbonés saturés utilisables on peut citer le radical cyclopentyle ou cyclohexyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiazole. Comme cycles carbonés
20 insaturés, on peut citer le radical phényle, naphthyle. En outre, ces cycles peuvent être substitués par un substituant ayant la définition indiquée ci-dessus pour A_1 . Avantageusement, lorsque R_6 comporte un ou plusieurs hétéroatomes, la liaison avec l'azote du cycle pyrazole se fait sous forme d'une liaison N-C.

25 Selon un mode de réalisation de l'invention, le ou les substituants portés par les radicaux alkyle ou aryle, à savoir A_1 à A_5 sont les atomes d'halogène et notamment les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, de préférence les atomes de chlore ou les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés ou encore les radicaux alkyle perfluorés. Comme exemple de radicaux alkyle perfluorés utilisables, on peut citer CF_3 .

30

Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. De préférence, le radical alkyle comporte de 1 à 10 atomes de carbone.

35 Comme exemple de radical alkyle utilisable selon l'invention, on peut citer méthyle, éthyle, iso-propyle, n-butyle, n-hexyle, éthyl-2-héxyle, éthylène, propylène.

Selon l'invention, les composés de formule (I) (ou leur(s) sel(s)) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. En outre, R_1 et R_2 peuvent être situés en toute position du cycle phénylique et en particulier en position ortho du branchement de la partie pyrazole.

5

De préférence, l'un au moins des R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène OR₇, CF₃, un atome d'halogène et notamment un atome de chlore, R_7 représentant un radical alkyle en C₁-C₁₀ et par exemple méthyle. En particulier, R_1 et/ou R_2 représentent un atome d'halogène et notamment de chlore.

10

Avantageusement, R_3 représente CN, COOR₈, CONR₈R'₈, COR₈ et par exemple CN.

Selon un mode de réalisation de l'invention, R_4 , R_5 , R_6 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C₁-C₁₀ éventuellement substitué par OR₁₀ comme CH₂CH₂OR₁₀, NH₂, H, CN, ou un cycle hydrocarboné, saturé ou non, comme un cycle phényle, R_{10} représentant par exemple H. Avantageusement, R_6 représente CH₂CH₂OR₁₀ et en particulier CH₂CH₂OH ou le radical phényle. De préférence, R_4 représente NH₂ ou H. Selon un mode avantageux, R_5 représente CN ou H.

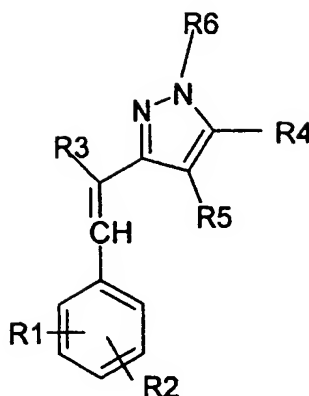
20 Par sels de composé de formule (I) on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn²⁺), de calcium (Ca²⁺), de cuivre (Cu²⁺), 25 de fer (Fe²⁺), de strontium (Sr²⁺), de magnésium (Mg²⁺), d'ammonium et de manganèse (Mn²⁺) ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures (chlorures), les sulfates, les nitrates, les phosphates.

Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri- 30 éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthyl aminométhane.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, les composé pyrazoliques auxquels s'applique l'invention présentent la formule (II) ou un de ses sels :

35

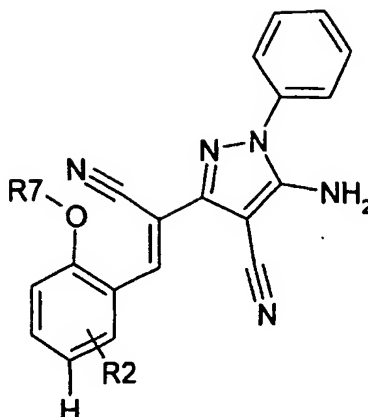


dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 représentent indépendamment H, un halogène, OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN, un radical alkyle, saturé ou non, en C_1 - C_{10} , un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{10} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;
- R_3 représente CN, $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{10} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_1 ;
- R_6 représente l'hydrogène, $COOR_9$, COR_9 , un radical alkyle en C_1 - C_{10} saturé ou non ou un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_9 et R'_9 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{20} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;
- les cycles ayant de 5 à 6 atomes ;
- les hétéroatomes étant O, N, S ou leur association.

Avantageusement, le composé de formule (I) ou (II) est sous forme Z.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les composés pyrazoliques présentent la formule (III) suivante ou un de ses sels:



R_7 représente

- 5 a) un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 ; ou
- 10 b) un cycle C^1 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C^2 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome ;

R_2 représente

- 15 OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, un radical alkyle, saturé ou non, en C_1 - C_{10} , un cycle C^3 saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle C^4 , contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 où
- 20 R_7 et R'_7 identiques ou différents désignent :
- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non,
 - un cycle aromatique C_5 incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A_2 ; et
- 25 où les hétéroatomes sont choisis parmi N, O, S et leur association.

Les composés de formule (III) ou leur sel étant nouveaux, l'invention a encore pour objet un composé styryl-pyrazole de formule (III) ou un de ses sels.

Avantageusement, R_2 représente OR_7 et R_7 représente un radical alkyle saturé en C_1 - C_{10} tel que le méthyle.

- 5 Les composés de formule (I) ou leurs sels dont certains sont connus en tant que tels, peuvent être fabriqués par la condensation d'un benzaldéhyde, éventuellement substitué avec un pyrazole substitué par un méthylène activé, par l'une des fonctions nitrile, acide, ester, amide ou cétone. L'élimination d'eau est réalisée simultanément par distillation azéotropique et la mise en place d'un appareil type "Dean-Stark". Ce
10 genre de préparation est connu par l'homme de l'art du document EP 0 245 825. Ces composés se présentent sous forme de solide et en particulier sous forme pulvérulente ou bien sous forme liquide.

- A la connaissance du demandeur, aucun document de l'art antérieur ne décrit ni ne
15 suggère que les composés pyrazoliques de formule (I) ou un de leurs sels aient la propriété d'induire et/ou de stimuler la croissance des fibres kératiniques humaines et en particulier les cheveux et les cils et/ou de freiner leur chute ni que ces composés peuvent être utilisés par voie topique pour augmenter la densité des fibres kératiniques (cheveux et cils notamment).

- 20 La quantité efficace d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir augmenter la densité des fibres kératiniques tels que les cheveux et les cils). L'homme du métier est donc en mesure d'évaluer cette quantité efficace qui dépend de la nature du composé utilisé,
25 de la personne à laquelle on l'applique, et du temps de cette application.

- Dans la suite du texte, et sauf indication contraire, les quantités des différents ingrédients de la composition sont données en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

- 30 Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou mélange de composés de formule (I) et/ou de leur sel peut être utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-3} % à 5% et mieux de 10^{-2} % à
35 2% du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

La composition de l'invention peut être à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique. Aussi, la composition doit contenir un milieu physiologiquement acceptable non toxique et susceptible d'être appliqué sur la peau y compris le cuir chevelu et les paupières et sur
5 les fibres kératiniques d'êtres humains. Par "cosmétique", on entend au sens de l'invention une composition d'aspect, d'odeur et de toucher agréables.

Le composé de formule (I) ou l'un de ses sels peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou sur les fibres kératiniques
10 (sur toute zone cutanée ou des fibres à traiter).

Selon l'invention, le composé de formule (I) ou l'un de ses sels peut être utilisé par la voie orale en une quantité de 0,1 à 300 mg par jour, par exemple de 5 à 10mg/j.

15 Une composition préférée de l'invention est une composition à usage cosmétique et en particulier d'application topique sur la peau et les fibres kératiniques, et plus spécialement sur le cuir chevelu, les cheveux, les cils.

Cette composition peut se présenter sous toutes formes galéniques connues adaptées
20 au mode d'utilisation.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme d'une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique ou d'une suspension huileuse, d'une émulsion de consistance plus ou moins fluide et notamment liquide ou
25 semi-liquide, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une émulsion solide (H/E) ou (E/H), d'un gel aqueux, hydro-alcoolique ou huileux plus ou moins fluide ou solide, d'une poudre libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, de dispersions
30 vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Elle peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, d'onguent, pommade, baume, patch, tampon imbibé.

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous
35 forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

En particulier la composition à application sur le cuir chevelu ou les cheveux peut se présenter sous forme d'une lotion de soin capillaire, par exemple d'application journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampooing ou d'un après-shampooing capillaire, en particulier d'application bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, d'un savon liquide ou
5 solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en forme de la coiffure (laque, produit pour mise en pli, gel coiffant), d'un masque traitant, d'une crème ou d'un gel moussant de nettoyage des cheveux. Elle peut encore se présenter sous forme de teinture ou de mascara capillaire à appliquer au pinceau ou au peigne.

10

Par ailleurs, pour une application topique sur les cils et les poils, la composition à laquelle s'applique l'invention peut se présenter sous forme d'un mascara, pigmenté ou non, à appliquer à la brosse sur les cils ou encore sur les poils de barbe ou de moustache.

15

Pour une composition à usage par injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse ou de suspension huileuse. Pour un usage par voie orale, la composition peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops buvables ou de comprimés.

20

Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampooing ou d'après-shampooing capillaire ou pour cils.

25

Les quantités des différents constituants de la composition selon l'invention sont celles généralement utilisées dans les domaines considérés. En outre, ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

30

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 2 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. La phase aqueuse est ajustée en fonction de la teneur en phase grasse et en composé(s) (I) ainsi que de celle des éventuels ingrédients additionnels, pour obtenir 100% en poids. En pratique, la phase aqueuse représente de 5 à 99,9 % du poids du poids total de la composition.

35

La phase grasse peut contenir des composés gras ou huileux, liquides à température ambiante (25°C) et pression atmosphérique (760 mm de Hg), généralement appelés

huiles. Ces huiles peuvent être compatibles ou non entre elles et former une phase grasse liquide macroscopiquement homogène ou un système bi- ou triphasique.

5 La phase grasse peut, en plus des huiles, contenir des cires, des gommes, des polymères lipophiles, des produits "pâteux" ou visqueux contenant des parties solides et des parties liquides.

10 La phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement un ingrédient miscible en toute proportion à l'eau comme les alcools inférieurs en C₁ à C₈ tel que l'éthanol, l'isopropanol, les polyols comme le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol ou encore l'acétone ou l'éther.

15 Les émulsionnants et co-émulsionnants utilisés pour l'obtention d'une composition sous forme d'émulsion sont ceux généralement utilisés dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. Leur nature est, en outre, fonction du sens de l'émulsion. En pratique, l'émulsionnant et éventuellement le co-émulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,1 % à 30 % en poids, de préférence de 0,5 à 20 % en poids et mieux de 1 à 8%. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques et notamment des liposomes.

20 Lorsque la composition est sous forme d'une solution ou d'un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

25 Avantageusement pour une application capillaire, la composition est une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique et mieux une solution ou suspension eau/éthanol. La fraction alcoolique peut représenter de 5 à 99,9 % et notamment de 8 à 80 %.

30 Pour une application mascara, la composition est une dispersion de cire-dans-eau ou de cire-dans-huile, une huile gélifiée, un gel aqueux, pigmenté ou non.

35 La composition de l'invention peut comprendre, en outre, d'autres ingrédients usuellement utilisés dans les domaines concernés, choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les particules solides du type charges ou pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V. comme les

filtres solaires, les actifs cosmétiques et pharmaceutiques à action bénéfique pour la peau ou les fibres kératiniques, autres que les composés de formule (I) leurs mélanges. Ces additifs peuvent être présents dans la composition selon les quantités généralement utilisées dans le domaine cosmétique et dermatologique et notamment à raison de 0,01 à 50% du poids total de la composition et mieux de 0,1 à 20% et par exemple de 0,1 à 10 %.

Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir les éventuels additifs complémentaires et/ou leur quantité de telle manière que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention, à savoir l'inhibition de la 15-PGDH notamment ou l'augmentation de la densité des fibres kératiniques (capillaires ou cils), ne soient pas ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs en C_2 à C_8 comme l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol et certaines huiles cosmétiques légères comme les alcanes en C_6 à C_{16} .

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles d'origine minérale (huile de vaseline, isoparaffine hydrogénée), les huiles d'origine végétale (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol, d'abricot, alcool ou acide gras), les huiles d'origine animale (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (ester d'acide gras, huile de Purcellin), les huiles siliconées (polydiméthylsiloxane linéaire ou cyclique, phényltriméthicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). Comme cires, on peut citer les cires siliconées, les cires de riz, de candellila, d'abeille, de carnauba ou paraffine, de polyéthylène.

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate ou laurate de glycérol, les stéarates ou oléates de sorbitol, les alkyl diméthiconecopolyol (avec alkyle ≥ 8) et leurs mélanges pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser le monostéarate ou monolaurate de polyéthylène glycol, le stéarate ou oléate de sorbitol polyoxyéthyléné, les diméthiconecopolyols et leurs mélanges pour une émulsion H/E.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants

lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les Bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice traitée hydrophobe, l'éthylcellulose, leurs mélanges.

- 5 La composition peut contenir, en outre, un actif cosmétique ou pharmaceutique autre que les composés de formule (I) qui peut être hydrophile et choisi parmi les protéines, les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux (ceux d'Iridacées ou de soja) et les hydroxy-acides (acides de fruit ou acide salicylique) ; ou
- 10 lipophile, et choisi parmi le rétinol (vitamine A) et ses dérivés notamment ester (palmitate de rétinol), le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés (acétate de tocophérol), les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, les dérivés de l'acide salicylique comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides comme la lécithine, leurs mélanges.

15

- Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, on peut associer au composé de formule (I) ou un de ses sels, au moins un composé actif additionnel favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques (cheveux, cils). Ces composés additionnels sont notamment choisis parmi les inhibiteurs de lipoxgénase tels que
- 20 décrits dans EP 0648488, les inhibiteurs de bradykinine décrits notamment dans EP 0845700, les prostaglandines et leurs dérivés notamment ceux décrits dans WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines tels que décrits dans EP 1175891 et EP 1175890, WO 01/74307, WO
- 25 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 ou WO 01/72268, leurs mélanges.

- Comme autres composés actifs additionnels favorisant la pousse des fibres kératiniques (notamment du cheveu) et/ou limitant leur chute, pouvant être présents dans la composition selon l'invention, on peut citer les vasodilatateurs, les
- 30 antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les antimicrobiens et antifongiques, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, leurs mélanges.

- Les vasodilatateurs utilisables sont notamment les agonistes des canaux potassium incluant le minoxidil ainsi que les composés décrits dans les brevets US 3 382247,
- 35 5 756092, 5 772990, 5 760043, 5 466694, 5 438058, 4 973474, la cromakalim, le nicorandil et le diaxozide, seuls ou en association.

Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs stéroïdiens et non stéroïdiens de 5 α -réductase, comme le finastéride et les composés décrits dans US 5 516779, l'acétate de cyprostérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 5 480913, le flutamide, l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol et les composés décrits dans les brevets US 5 411981, 5 565467 et 4 910226.

Les composés antimicrobiens ou antifongiques peuvent être choisis parmi les dérivés du sélénium, l'octopirox, le kétoconazole, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, l'itraconazole, l'acide asiatique, l'hinokitiol, la mipirocine, les tétracyclines, notamment l'érythromycine et les composés décrits dans EP 0680745, le chlorhydrate de clinycline, le peroxyde de benzoyle ou de benzyle, la minocycline et les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆ comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle.

Les anti-inflammatoires peuvent être choisis parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens comme les glucocorticoïdes, les corticostéroïdes (par exemple : l'hydrocortisone) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide glycyrrhétinique et l' α -bisabolol, la benzydamine, l'acide salicylique et les composés décrits dans EP 0770399, WO 94/06434 et FR 2268523.

Les rétinoïdes peuvent être choisis parmi l'isotrétinoïne, l'acitrétine et le tazarotène.

Comme autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des fibres kératiniques (cheveux notamment) utilisables en associations avec le composé de formule (I), on peut citer l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexopyranose, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les

- saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les benzophénones, l'hydantoïne, l'acide rétinoïque ; les vitamines comme la
- 5 vitamine D, les analogues de la vitamine B12 et le panthoténol ; les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ; les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ; les agents antagonistes de calcium, comme la cinnarizine, le diltiazem, la nimodipine, vérapamil et la nifédipine ; les hormones telles que l'estriol ou ses analogues, la
- 10 thyroxine et ses sels, la progestérone ; les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits dans US 5529769, US 5468888, US 5631282 ; les agonistes du récepteur FP (récepteur aux prostaglandines du type F) tels que le latanoprost, le bimatoprost, le travoprost, l'unoprostone ; leurs mélanges.
- 15 Avantageusement, la composition selon l'invention comprendra au moins un inhibiteur de la 15-PGDH tel que défini précédemment et au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine comme par exemple les prostaglandines de la série 2 dont notamment PGF2- α et PGE2 sous forme salines ou esters (exemple les isopropyl esters), leurs dérivés comme le 16,16 diméthyl PGE2, le 17 phényl PGE2, le 16,16
- 20 diméthyl PGF2- α , le 17 phényl PGF2- α les prostaglandines de la série 1 comme le 11 déoxy prostaglandine E1, le 1 déoxy prostaglandine E1 sous forme saline ou ester, leurs analogues notamment le latanoprost, le travoprost, le bimatoprost, le flupro-sténol, le cloprosténol, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, l'unoprostone, leurs sels ou leurs esters.
- 25 De manière préférée, la composition contient au moins un agoniste non prostanoïque des récepteurs EP2 et/ou EP4 notamment tel que décrit dans EP 1175892.
- On peut également envisager que la composition comprenant au moins le composé de
- 30 formule (I) ou l'un de ses sels soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans le document WO 94/22468. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.
- La composition selon l'invention peut être appliquée sur les zones alopéciques du cuir
- 35 chevelu et des cheveux d'un individu, et éventuellement laissée en contact plusieurs heures et éventuellement rincée.

On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou un de ses sels, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un shampoing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

5

Avantageusement, dans le procédé selon l'invention, on applique sur les zones à traiter du cuir chevelu entre 5 et 500 µl d'une solution ou composition telle que définie précédemment, comprenant de 0,001% à 5 % d'inhibiteur de la 15-PGDH.

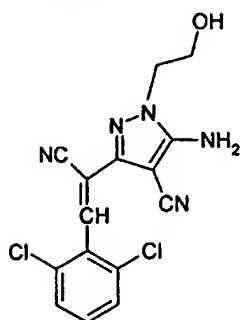
10

EXEMPLES

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples de réalisation de l'invention qui ne sauraient limiter en aucune façon sa portée.

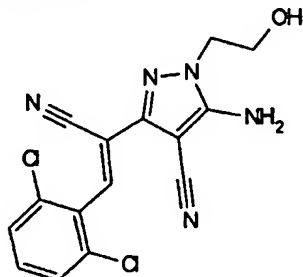
- 15 Comme exemples de composés pyrazoliques de formule (I) utilisables dans l'invention on peut citer les composés suivants :

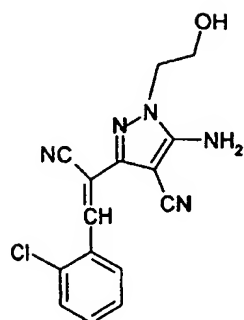
Composé 1



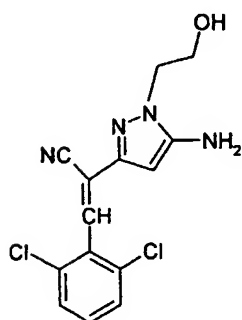
- 20 et plus spécialement le composé 1a (cycle en position Z de la double liaison)

Composé 1a

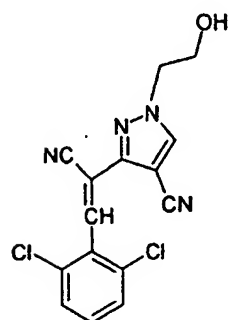


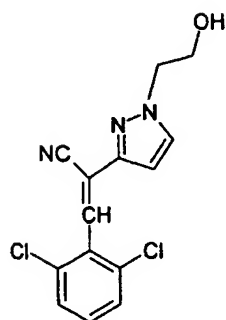
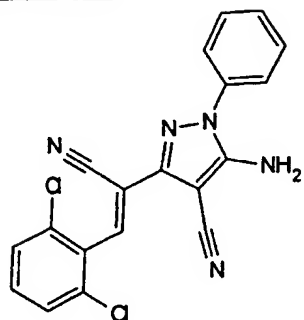
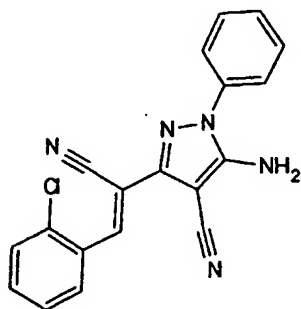
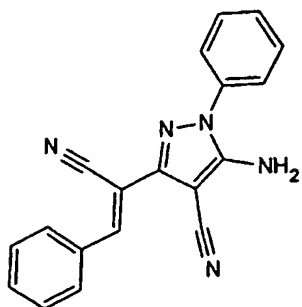
Composé 2

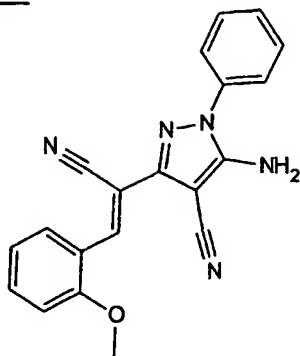
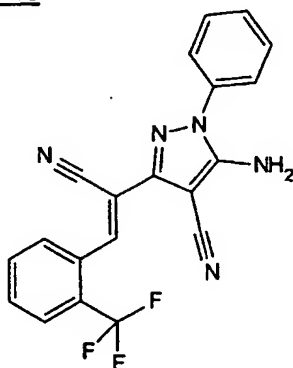
5

Composé 3

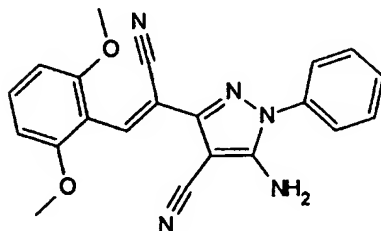
10

Composé 4

Composé 5Composé 6Composé 7Composé 8

Composé 9Composé 10

Comme composé pyrazolique nouveau de formule (I) et (III), on peut citer le composé 11

Composé 11

EXEMPLE 1 : Mode opératoire de la synthèse du 5-amino-3-[1-cyano-2-(2,6-diméthoxyphényl)-vinyl]-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (Composé 11).

Dans un ballon sous atmosphère d'argon surmonté d'un appareil de Dean Stark, 1 g
5 (4,48 mmol) de 5-amino-4-cyano-1-phényl-3-pyrazoleacétonitrile est mis en suspension dans 15 mL de toluène. 0,744 g (1 éq.) de 2,6-diméthoxybenzaldéhyde et 0,030 mL de pipéridine sont ajoutés au mélange. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit, puis laissé redescendre jusqu'à température ambiante. Un

précipité blanchâtre se forme et est filtré et lavé au toluène. Le filtrat est concentré à sec et le résidu est repris dans l'éthanol sous agitation pendant 15 minutes. La suspension est filtrée et le filtrat concentré à sec. Le résidu est regroupé avec le précipité précédemment obtenu, et purifié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol 98 / 2). 619 mg de produit sont ainsi obtenus avec un rendement de 37 %

Analyses :

Spectrométrie Masse : (ESI +/- dans CH₃OH/H₂O) : 372(MH)⁺, 394(MNa)⁺, 743(2MH)⁺, 765(2MNa)⁺, 370(M-H)⁻

10 **Résonance Magnétique Nucléaire :** ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆) δppm : 3,85 (s, 6H, OCH₃(13) et OCH₃(9)) ; 6,78 (d, 2H, H(10) et H(12)) ; 6,95 (s, 2H, NH₂(3)) ; 7,42 à 7,57 (m, 6H, H(2') à H(6') et H(11)) ; 7,86 (s, 1H, H(7))

Analyse élémentaire :

Théorie : C 67,91% ; H 4,61% ; N 18,86% ; O 8,62%

15 *Analyse :* C 67,30% ; H 4,46% ; N 18,88% ; O 8,96%

EXEMPLE 2 : Mise en évidence des propriétés inhibitrices spécifiques de la 15-PGDH des composés de formule (I).

20 **1°) Test sur 15-PGDH**

L'enzyme 15-PGDH est obtenue comme décrit dans la demande FR 02/05067 déposée au nom de L'Oréal, en suspension dans un milieu adapté à une concentration de 0,3 mg/ml puis bloquée à - 80°C. Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans de la glace.

25

Par ailleurs on prépare un tampon Tris 100 mM, pH = 7,4, contenant 0,1 mM de dithiothreitol (D5545, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 1,5 mM de β-NAD (N6522, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 50 μM de Prostaglandine E₂ (P4172, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

30

Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm, sont introduits 0,965 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,035 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une augmentation de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

35

Les valeurs essais (contenant les composés (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe 50 % de l'activité enzymatique de 15-PGDH, notée IC_{50dh}.

5

2°) *Test sur PGF Synthase*

L'enzyme PGFS est obtenue comme décrit dans le document FR-A-02/05067, à la concentration de 0,5 mg/ml, en suspension dans un milieu approprié, et bloquée à -80°C. Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans la

10

glace.

Par ailleurs, on prépare dans un flacon brun (abri de la lumière) un tampon Tris 100, mM, pH = 6,5 contenant 20 µM de 9,10 phénanthrène quinone* (P2896, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) et 100 µM de β-

15

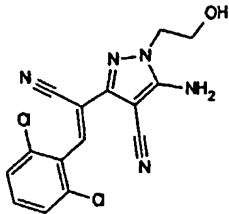
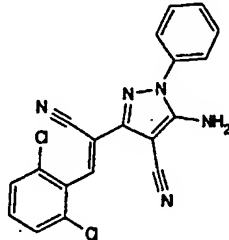
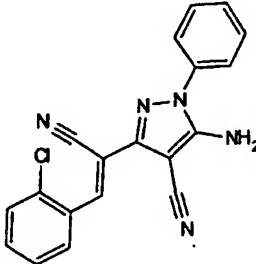
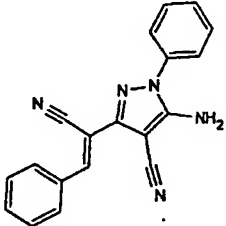
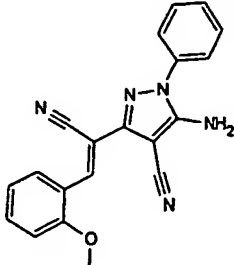
NADPH (N1630, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

* Une solution mère titrant 1 mM est préparée dans de l'éthanol absolu, portée à 40°C ; le flacon est placé dans une cuve à ultrason pour faciliter la solubilisation du produit.

20 Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm sont introduits 0,950 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,05 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une baisse de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

25

Les valeurs essais (contenant le composé (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe 50% de l'activité enzymatique de PGFS, notée IC_{50fs}.

composé	structure	Inhibition de 15-PGDH $IC_{50dh} \mu M$	Inhibition de PGF synthase IC_{50fs} μM	Sélectivité
1a		3	> 50	> 16,6
6		0,8	> 50	>62
7		3	> 50	> 16
8		50	> 75	> 1,5
9		5	>50	>10

Il ressort de ce tableau que le rapport IC_{50fs}/IC_{50dh} des composés 1a, 6, 7, 8 et 9 est > 1,5. Les composés 1a, 6, 7, 8 et 9 et plus spécialement 1a, 6, 7 et 9 ont donc une activité inhibitrice sélective vis-à-vis de 15-PGDH par rapport à PGF synthase.

- 5 Les compositions ci-après sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

EXEMPLE 3 : Lotion capillaire

- 10 - Composé 1a 0,80 g
- Propylène glycol 10,00 g
- Alcool isopropylique qsp 100,00 g

- On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre. Cette lotion permet de diminuer la chute des cheveux et de favoriser leur repousse.
- 15

EXEMPLE 4 : Lotion capillaire

- 20
- Composé 2 1,00 g
- Propylène glycol 30,00 g
- Alcool éthylique 40,00 g
- Eau qsp 100,00 g

- 25
On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre.

30 **EXEMPLE 5 : Lotion capillaire**

- Composé 1a 1 g
- Alcool éthylique 40,00 g
- HCl qsp (*)
35 - Eau qsp 100,00 g

(*) quantité suffisante pour neutraliser la fonction amine portée sur le noyau pyrazole.

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif.

5 **EXEMPLE 6** : Lotion capillaire

	- Composé 1a	0,10 g
	- Latanoprost	0,10 g
	- Propylène glycol	30,00 g
	- Alcool éthylique	40,00 g
10	- Eau	qsp 100,00 g

EXEMPLE 7 : Mascara cire/eau

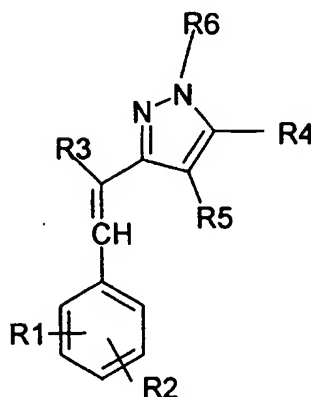
	- Cire d'abeilles	6,00 %
	- Cire de paraffine	13,00 %
15	- Huile de jojoba hydrogénée	2,00 %
	- Polymère filmogène hydrosoluble	3,00 %
	- Stéarate de triéthanolamine	8,00 %
	- Composé 5	1,00 %
	- Pigment noir	5,00 %
20	- Conservateur	qs
	- Eau	qsp 100,00 %

Ce mascara s'applique sur les cils comme un mascara classique avec une brosse à mascara.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels,

5



dans laquelle :

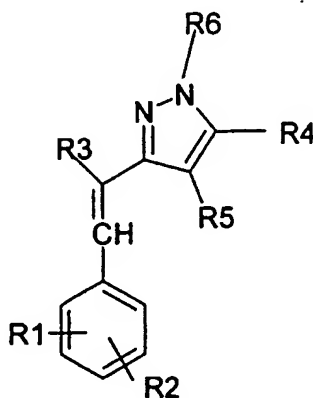
- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou

accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;

- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,

comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

2. Utilisation cosmétique d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels,

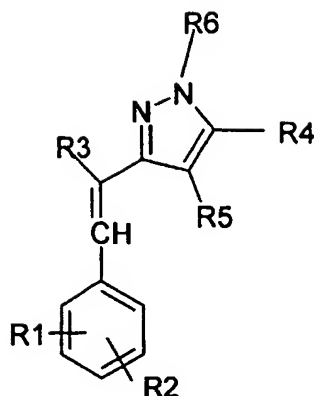


dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome,

- ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- 5 - R_3 est choisi parmi CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- 10 - R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- 15 - A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,
- 20 dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur croissance, freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

3. Utilisation d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels,
- 35



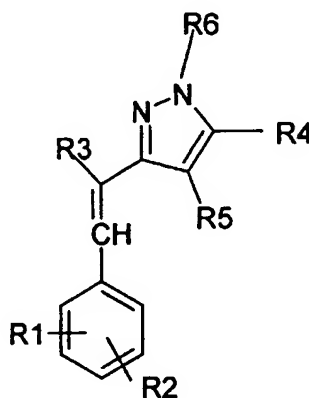
dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un

autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;

- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,
- pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la croissance desdites fibres et/ou freiner leur chute cheveux et/ou augmenter leur densité.

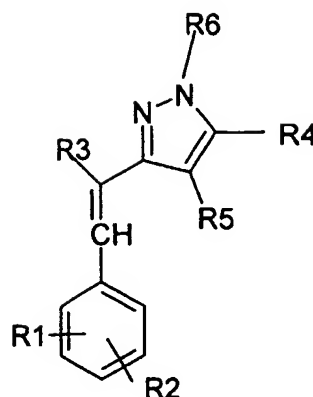
4. Utilisation d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou de l'un de ses sels,



- dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_{10}$, $COOR_7$, $CONR_7R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_{10}$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_{10}$, $NR_7SO_2R'_{10}$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_{10}$, $NR_7CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_7C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_7CSR'_{10}$, $NR_7CSNR'_{10}R''_{10}$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou

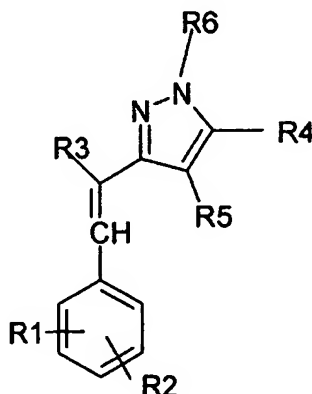
- ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi CN, $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN, $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,
- comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase notamment humaine.
5. Utilisation d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou de l'un de ses sels,



dans laquelle :

- R₁, R₂, R₄ et R₅ identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R''₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇, NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R''₇, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A₁, avec R₇, R'₇, R''₇ et R'''₇, désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀, linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ ;
- R₃ est choisi parmi CN, COOR₈, CONR₈R'₈, COR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R'₈, avec R₈ et R'₈ désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₂₀, linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A₃ ;
- R₆ est choisi parmi l'hydrogène, les groupes COOR₉, COR₉, CSR₉, COSR₉, CONR₉R'₉, SO₂R₉, SO₂NR₉R'₉, les radicaux alkyle en C₁-C₂₀, linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A₄, avec R₉ et R'₉ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀, linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un

- autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,
- pour la fabrication d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase chez l'être humain.
6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les fibres kératiniques sont les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens.
7. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_{10}$, $COOR_7$, $CONR_7R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_{10}$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_{10}$, $NR_7SO_2R'_{10}$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_{10}$, $NR_7CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_7C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_7CSR'_{10}$, $NR_7CSNR'_{10}R''_{10}$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7

atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;

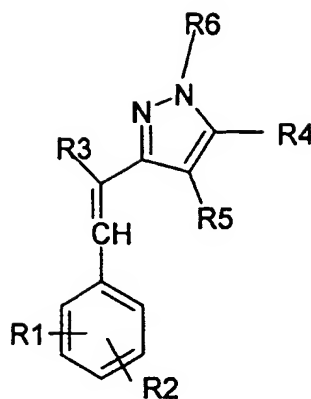
- R_3 est choisi parmi CN, COOR_8 , $\text{CONR}_8\text{R}'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;

- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes COOR_9 , COR_9 , CSR_9 , COSR_9 , $\text{CONR}_9\text{R}'_9$, SO_2R_9 , $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;

- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $\text{NR}_{10}\text{R}'_{10}$, COOR_{10} , $\text{CH}_2\text{COOR}_{10}$, $\text{CONR}_{10}\text{R}'_{10}$, CF_3 , CN, $\text{NR}_{10}\text{COR}'_{10}$, SO_2R_{10} , $\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}'_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , OCOR_{10} , COSR_{10} , SCOR_{10} , $\text{CSNR}_{10}\text{R}'_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{CONR}'_{10}\text{R}''_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}'_{10})\text{NR}''_{10}\text{R}'''_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{CSNR}'_{10}\text{R}''_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{CSR}'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,

dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopécie d'origine naturelle.

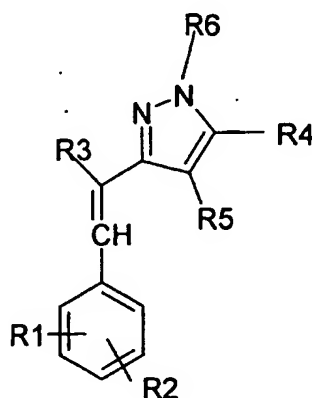
8. Utilisation d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

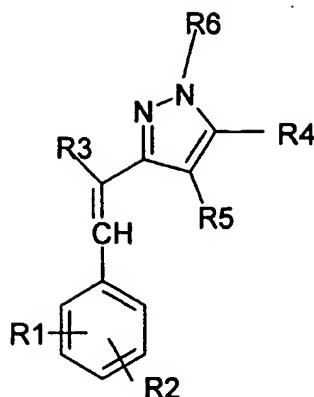
- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un

- autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,
- pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique et/ou traiter l'alopecie naturelle.
9. Utilisation d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou de l'un de ses sels,



- dans laquelle :
- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_{10}$, $COOR_7$, $CONR_7R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_{10}$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_{10}$, $NR_7SO_2R'_{10}$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_{10}$, $NR_7CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_7C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_7CSR'_{10}$, $NR_7CSNR'_{10}R''_{10}$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou

- ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- 5 - R_3 est choisi parmi CN, $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- 10 - R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant
- 15 l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes
- 20 OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN, $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant
- 25 l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,
- dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage de cils humains pour induire et/ou stimuler La croissance des cils et/ou augmenter leur densité.
- 30 10. Utilisation d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou de l'un de ses sels,



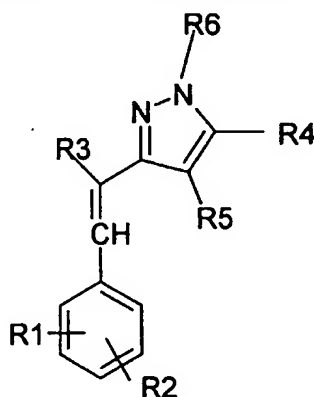
dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un

autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;

- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non,
- pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des cils humains, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité.

11. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé styryl-pyrazole présente la formule (II) suivante ou l'un de ses sels. :



dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 représentent indépendamment H, un halogène, OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_{10}$, $COOR_7$, $CONR_7R'_{10}$, CF_3 , CN , un radical alkyle, saturé ou non, en C_1 - C_{10} , un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{10} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;
- R_3 représente CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{10} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_1 ;
- R_6 représente l'hydrogène, $COOR_9$, COR_9 , un radical alkyle en C_1 - C_{10} saturé ou non ou un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant

éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_8 et R'_9 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{20} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;

- 5 - les cycles ayant de 5 à 6 atomes,
 - les hétéroatomes étant O, N, S ou leur association.

12. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'un
10 au moins des R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, OR_7
 ou CF_3 .

13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_1
 et R_2 sont situés sur le cycle phényle, en position ortho du branchement de la partie
15 pyrazole.

14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_1
 et/ou R_2 représentent un atome d'halogène et notamment un atome de chlore.

15. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_3
20 représente CN.

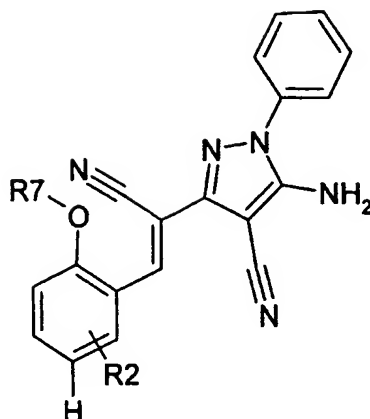
16. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que R_4 , R_5 , R_6
 représentent indépendamment l'un de l'autre NH_2 , H, CN, un radical alkyle en C_1 - C_{10}
 éventuellement substitué par OR_{10} , un cycle hydrocarboné à 5 ou 6 atomes, saturé ou
25 non.

17. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_8
 représente CH_2CH_2OH ou un radical phényle.

18. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_4
30 représente NH_2 ou H.

19. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_5
 représente CN ou H.

20. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le
35 composé styryl-pyrazole présente la formule (III) suivante ou l'un de ses sels.



R₇ représente

5 a) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ; ou

10 b) un cycle C¹ de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C² de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome ;

R₂ représente

15 OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R''₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇, NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R''₇, un radical alkyle, saturé ou non, en C₁-C₁₀, un cycle C³ saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle C⁴, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A₁ où

20 R₇ et R'₇ identiques ou différents désignent :

l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,

un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

25 où les hétéroatomes sont choisis parmi N, O, S et leur association.

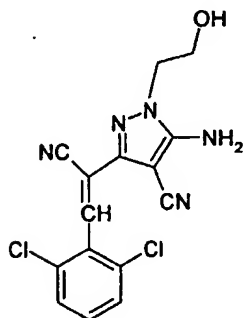
21. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de

potassium, les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), d'ammonium, de manganèse (Mn^{2+}), les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène di-amine, tris-hydroxyméthyl aminométhane, les

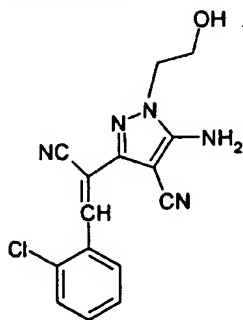
5 hydroxydes, les carbonates, les sulfates, les phosphates, les halogénures, les nitrates.

22. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

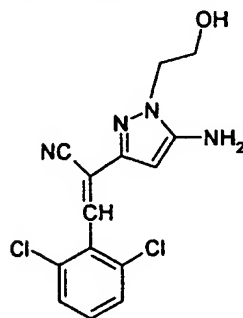
10 Composé 1

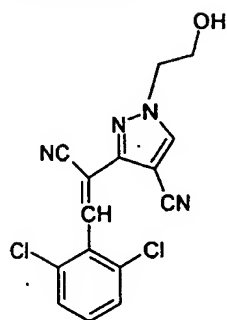
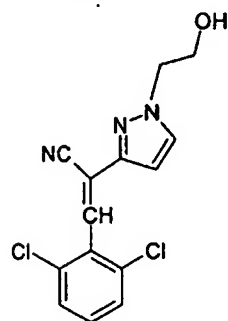


Composé 2

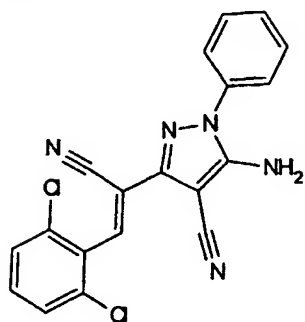
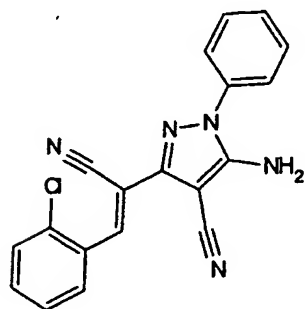


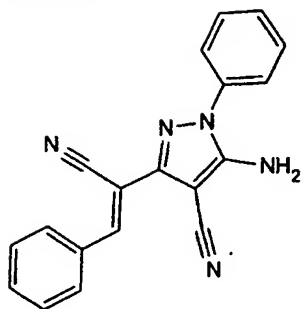
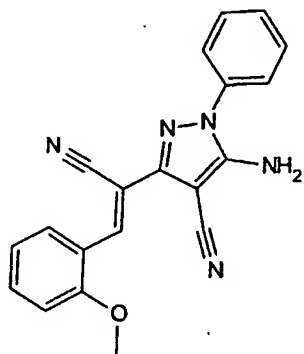
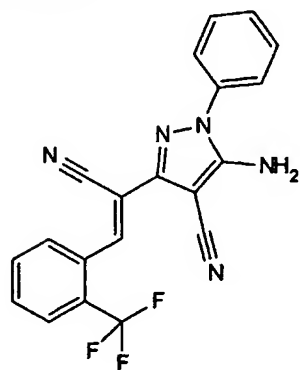
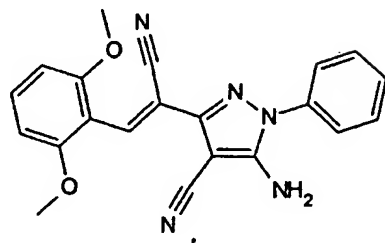
15 Composé 3



Composé 4Composé 5

5

Composé 6Composé 7

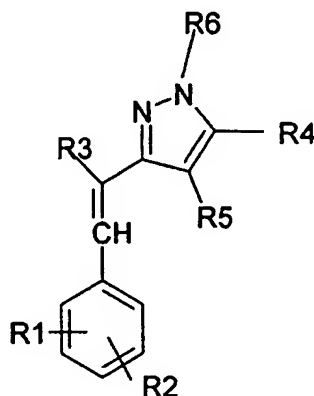
Composé 8Composé 9Composé 10Composé 11

23. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 10%, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.

5

24. Utilisation selon l'une des revendications 2, 3, 5 à 23, caractérisée en ce que la composition est une composition à application topique.

25. Composition de soin capillaire ou de maquillage des fibres kératiniques, contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou de l'un de ses sels,

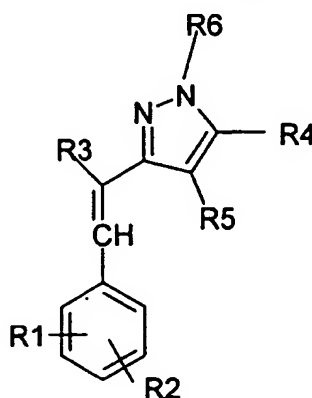


15 dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1 - C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou

- ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_8 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes COOR_9 , COR_9 , CSR_9 , COSR_9 , $\text{CONR}_9\text{R}'_9$, SO_2R_9 , $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}'_9$, les radicaux alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes OR_{10} , SR_{10} , $\text{NR}_{10}\text{R}'_{10}$, COOR_{10} , $\text{CH}_2\text{COOR}_{10}$, $\text{CONR}_{10}\text{R}'_{10}$, CF_3 , CN , $\text{NR}_{10}\text{COR}'_{10}$, SO_2R_{10} , $\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}'_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , OCOR_{10} , COSR_{10} , SCOR_{10} , $\text{CSNR}_{10}\text{R}'_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{CONR}'_{10}\text{R}''_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{C(=NR}'_{10})\text{NR}''_{10}\text{R}'''_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{CSNR}'_{10}\text{R}''_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{CSR}'_{10}$, avec R_{10} , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non.

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée en ce que le composé styryl-pyrazole présente la formule (II) suivante ou l'un de ses sels. :



25

dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_4 et R_5 représentent indépendamment H, un halogène, OR_7 , SR_7 , $\text{NR}_7\text{R}'_7$, COOR_7 , $\text{CONR}_7\text{R}'_7$, CF_3 , CN , un radical alkyle, saturé ou non, en $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins

- un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7 , R_7' désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{10} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;
- 5 - R_3 représente CN, $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{10} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_1 ;
- 10 - R_6 représente l'hydrogène, $COOR_9$, COR_9 , un radical alkyle en C_1 - C_{10} saturé ou non ou un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_9 et R'_9 désignant indépendamment H, un radical alkyle en C_1 - C_{20} ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;
- les cycles ayant de 5 à 6 atomes,
- 15 - les hétéroatomes étant O, N, S ou leur association.

27. Composition selon la revendication 25 ou 26, caractérisée en ce que l'un au moins des R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, OR_7 ou CF_3 .

- 20 28. Composition selon l'une des revendications 25 à 27, caractérisée en ce que R_1 et R_2 sont situés sur le cycle phényle, en position ortho du branchement de la partie pyrazole.

- 25 29. Composition selon l'une des revendications 25 à 28, caractérisée en ce que R_1 et/ou R_2 représentent un atome d'halogène et notamment un atome de chlore.

30. Composition selon l'une des revendications 25 à 29, caractérisée en ce que R_3 représente CN.

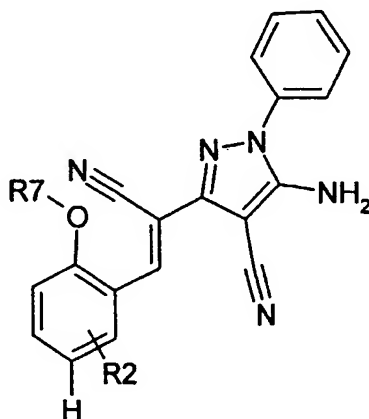
- 30 31. Composition selon l'une des revendications 25 à 30, caractérisée en ce que R_4 , R_5 , R_6 représentent indépendamment l'un de l'autre NH_2 , H, CN, un radical alkyle en C_1 - C_{10} éventuellement substitué par OR_{10} , un cycle hydrocarboné à 5 ou 6 atomes, saturé ou non.

- 35 32. Composition selon l'une des revendications 25 à 31, caractérisée en ce que R_8 représente CH_2CH_2OH ou un radical phényle.

33. Composition selon l'une des revendications 25 à 32, caractérisée en ce que R_4 représente NH_2 ou H.

34. Composition selon l'une des revendications 25 à 33, caractérisée en ce que R_5 représente CN ou H.

35. Composition selon l'une des revendications 25 à 34 caractérisée en ce que le composé de formule styryl-pyrazole présente la formule (III) suivante ou l'un de ses sels :



R_7 représente

a) un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 ; ou

b) un cycle C^1 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C^2 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome ;

R_2 représente

. OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, un radical alkyle, saturé ou non, en C_1 - C_{10} , un cycle C^3 saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle C^4 , contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et

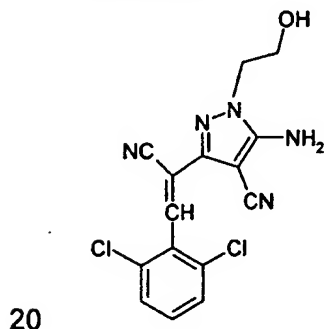
les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 où R_7 et R'_7 identiques ou différents désignent :

- 5 . l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- 5 . un cycle aromatique C^2 incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A_2 ; et
- où les hétéroatomes sont choisis parmi N, O, S et leur association.

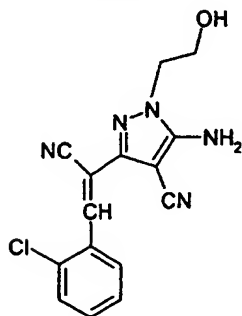
36. Composition selon l'une des revendications 25 à 35, caractérisée en ce que le sel
- 10 du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), d'ammonium, les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-
- 15 tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène di-amine, tris-hydroxyméthyl aminométhane, les hydroxydes, les carbonates, les sulfates, les phosphates, les halogénures, les nitrates.

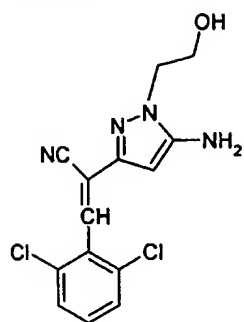
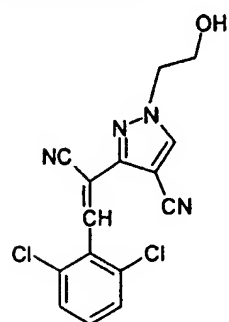
37. Composition selon l'une des revendications 25 à 36, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

Composé 1

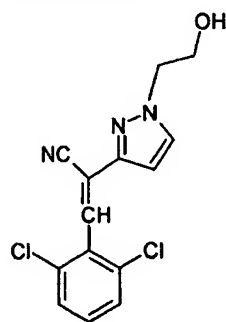
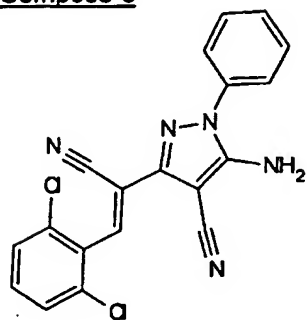


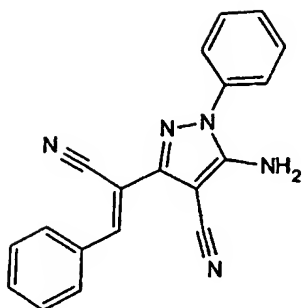
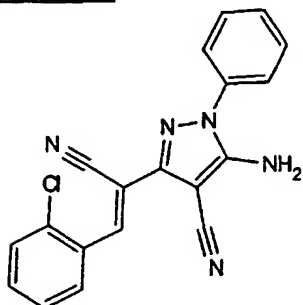
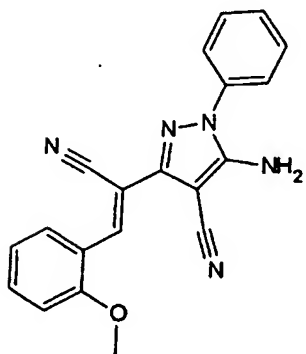
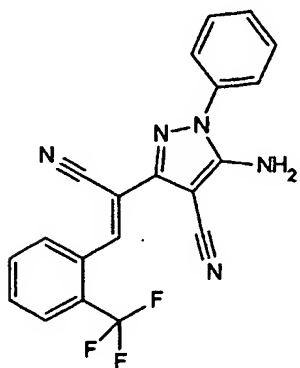
Composé 2

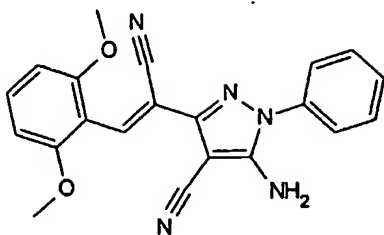


Composé 3Composé 4

5

Composé 5Composé 6

Composé 7Composé 8Composé 9Composé 10

Composé 11

38. Composition selon l'une des revendications 25 à 37, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 10%, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.

5

39. Composition selon l'une des revendications 25 à 38, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampooing ou d'après-shampooing, de mascara capillaire ou de cils.

10 40. Composition selon l'une des revendications 25 à 39, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique.

41. Composition selon l'une des revendications 25 à 40, caractérisée en ce qu'elle contient d'autres ingrédients choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les charges, les pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V., les actifs cosmétiques et pharmaceutiques, leurs mélanges.

20

42. Composition selon l'une des revendications 25 à 41, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, un autre actif choisi parmi les protéines, les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et dérivés de sucre, les extraits végétaux, les hydroxy-acides, les dérivés du rétinol ou du tocophérol, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides.

25

43. Composition selon l'une des revendications 25 à 42, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé additionnel actif favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques.

5

44. Composition selon l'une des revendications 25 à 43, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé actif additionnel favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques choisi parmi l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl] hexapyranose, les inhibiteurs de lipoxigénase, les inhibiteurs de bradykinine, les prostaglandines et leurs dérivés, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines, les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les benzophénones, l'hydantoïne, l'octopirox, l'acide rétinolique, les agents antiprurigineux, les antiparasitaires, les antifongiques, les esters d'acide nicotinique, les agents antagonistes de calcium, les hormones, les triterpènes, les agents antiandrogènes, les inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens des 5- α -réductases, les agonistes de canaux potassium, les agonistes du récepteur FP, leurs mélanges.

30

45. Composition selon la revendication 44, caractérisée en ce que le composé additionnel est choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs.

35 46. Composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un composé actif additionnel

favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant leur chute choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs.

5 47. Composition selon l'une des revendications 43 à 46, caractérisée en ce que le composé actif additionnel est choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.

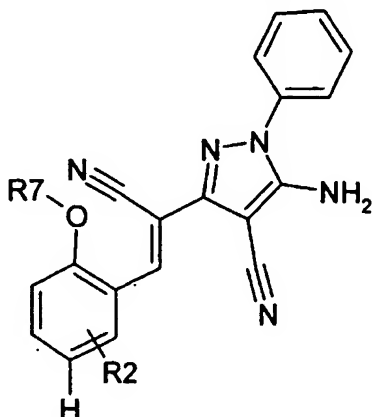
10 48. Procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques et/ou de la peau d'où émergent lesdites fibres, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les fibres et/ou la peau, une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 25 à 47, à laisser celle-ci en contact avec les fibres et/ou la peau, et éventuellement à rincer.

15 49. Procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou les paupières.

20 50. Procédé de soin cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 25 à 47, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

25

51. Composé styryl-pyrazole de formule (III) suivante ou l'un de ses sels :



R_7 représente

a) un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 ; ou

5 b) un cycle C^1 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C^2 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome ;

10

R_2 représente

OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R''₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇, NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R''₇, un radical alkyle, saturé ou non, en C_1 - C_{10} , un cycle C^3 saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle C^4 , contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 où R_7 et R'_7 identiques ou différents désignent :

15

l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non,

20

un cycle aromatique C^2 incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A_2 ; et

où les hétéroatomes sont choisis parmi N, O, S et leur association.

25 52. Composé selon la revendication 51, caractérisé en ce que R_2 représente OR₇ et R_7 représente un radical alkyle en C_1 - C_{10} , saturé.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 mai 2004 (13.05.2004)

PCT

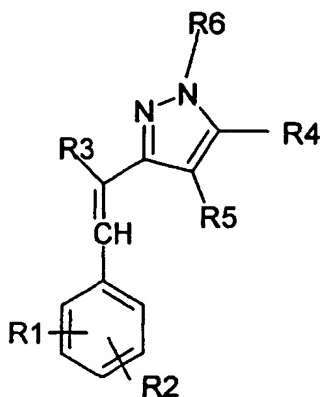
(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/039306 A3

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/06, C07D 231/38 (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/003160 (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOULLE, Christophe [FR/FR]; 22, rue Gambetta, F-77400 Lagny/Seine (FR). ROZOT, Roger [FR/FR]; 12, allée du Noyer, F-77400 Lagny/Seine (FR).
- (22) Date de dépôt international : 24 octobre 2003 (24.10.2003)
- (25) Langue de dépôt : français (74) Mandataire : L'OREAL; Lhoste, Catherine- D.I.P.I., 25-29, Quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 02/13522 29 octobre 2002 (29.10.2002) FR 60/425,276 12 novembre 2002 (12.11.2002) US (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: HAIR TREATMENT COMPOSITION CONTAINING A STYRYL-PYRAZOLE COMPOUND

(54) Titre : COMPOSITION CAPILLAIRE CONTENANT UN COMPOSE STYRYL-PYRAZOLE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a hair- or eyelash-care or -make-up composition containing, in a physiologically-acceptable medium, an effective quantity of a styryl-pyrazole compound having formula (I) or one of the salts thereof, in order to stimulate or induce hair or eyelash growth and/or to stop hair loss, wherein: R₁, R₂, R₄ and R₅ represent H, a halogen, OR₇, SR₇, NR₇R', COOR₇, CONR₇R', CF₃, CN, NR₇COR', SO₂R₇, SO₂NR₇R', NR₇SO₂R', COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R', NR₇CONR'₇R'', NR₇C(=NR'₇)NR''R'', NR₇CSR', NR₇CSNR'₇R'', a saturated or unsaturated alkyl radical at C₁-C₂₀, a saturated or unsaturated ring which is separate or fused to another ring, optionally containing at least one heteroatom, whereby said alkyl radicals and said rings can also be substituted, with R₇, R', R'' and R''', denoting independently H, an alkyl radical at C₁-C₂₀ or a ring which is isolated or fused to another ring, the alkyl radicals or said rings being saturated or unsaturated and optionally substituted; R₃ represents

CN, COOR₈, CONR₈R', COR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R', with R₈ and R'₈ denoting independently H, a radical alkyl at C₁-C₂₀ or a ring which is isolated or fused to another ring and optionally containing at least one heteroatom, the alkyl radicals or said rings being saturated or unsaturated and optionally substituted; R₆ represents hydrogen, COOR₉, COR₉, CSR₉, COSR₉, CONR₉R', SO₂R₉, SO₂NR₉R', a saturated or unsaturated alkyl radical at C₁-C₂₀ which may be separate or fused to another ring, optionally containing at least one heteroatom, whereby said alkyl radicals and said rings can also be substituted, with R₉ and R'₉ denoting independently H, an alkyl radical at C₁-C₂₀ or a ring which is isolated or fused to another ring, the alkyl radicals or said rings being saturated or unsaturated and optionally substituted.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou cils contenant dans un milieu physiologiquement acceptable une quantité efficace d'un composé styryl-pyrazole de formule (I) ou de ses sels, pour stimuler ou induire la pousse des cheveux ou des cils et/ou freiner leur chute dans laquelle : R₁, R₂, R₄ et R₅ représentent H, un halogène, OR₇, SR₇, NR₇R', COOR₇, CONR₇R', CF₃, CN, NR₇COR', SO₂R₇, SO₂NR₇R', NR₇SO₂R', COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R', NR₇CONR'₇R'', NR₇C(=NR'₇)NR''R'', NR₇CSR', NR₇CSNR'₇R'', un radical alkyle, saturé ou non, en C₁-C₂₀, un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, avec R₇, R', R'' et R''' , désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₂₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle, les radicaux alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués ; R₃ représente CN, COOR₈, CONR₈R', COR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R', avec R₈ et R'₈

[Suite sur la page suivante]

WO 2004/039306 A3



GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

24 juin 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₂₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués ; R₆ représente l'hydrogène, COOR₉, COR₉, CSR₉, COSR₉, CONR₉R'₉, SO₂R₉, SO₂NR₉R'₉, un radical alkyle en C₁-C₂₀ saturé ou non ou un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués, avec R₉ et R'₉, désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₂₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle, les radicaux alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03160A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/06 C07D231/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 245 825 A (WARNER LAMBERT CO) 19 November 1987 (1987-11-19) cited in the application the whole document	1-52
A	US 4 924 002 A (KOSTLAN CATHERINE R) 8 May 1990 (1990-05-08) the whole document	1-52
A	US 6 331 555 B1 (LAMMERS REINER ET AL) 18 December 2001 (2001-12-18) the whole document	1-52
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! XP002278040 retrieved from STN Database accession no. 2002:1799670 abstract	51,52
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2004

Date of mailing of the international search report

13/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

International Application No
PCT/FR 03/03160


1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/FR 03/03160

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0245825	A	19-11-1987	AT 61582 T	15-03-1991
			AU 613579 B2	08-08-1991
			AU 7197387 A	12-11-1987
			DE 3768553 D1	18-04-1991
			DK 226987 A	10-11-1987
			EP 0245825 A1	19-11-1987
			ES 2037681 T3	01-07-1993
			FI 872015 A	10-11-1987
			GR 3001831 T3	23-11-1992
			IE 59813 B1	06-04-1994
			JP 2656035 B2	24-09-1997
			JP 63022079 A	29-01-1988
			NO 871917 A	10-11-1987
			NZ 220248 A	29-05-1989
			PT 84840 A ,B	01-06-1987
			US 4877881 A	31-10-1989
			US 5208251 A	04-05-1993
			CA 1330442 C	28-06-1994
			US 4924002 A	08-05-1990
			ZA 8702997 A	28-12-1988
US 4924002	A	08-05-1990	AT 61582 T	15-03-1991
			AU 613579 B2	08-08-1991
			AU 7197387 A	12-11-1987
			CA 1330442 C	28-06-1994
			DE 3768553 D1	18-04-1991
			DK 226987 A	10-11-1987
			EP 0245825 A1	19-11-1987
			ES 2037681 T3	01-07-1993
			FI 872015 A	10-11-1987
			GR 3001831 T3	23-11-1992
			IE 59813 B1	06-04-1994
			JP 2656035 B2	24-09-1997
			JP 63022079 A	29-01-1988
			NO 871917 A	10-11-1987
			NZ 220248 A	29-05-1989
			PT 84840 A ,B	01-06-1987
			US 5208251 A	04-05-1993
			ZA 8702997 A	28-12-1988
US 6331555	B1	18-12-2001	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de Internationale No
PCT/FR 03/03160

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/06 C07D231/38

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 245 825 A (WARNER LAMBERT CO) 19 novembre 1987 (1987-11-19) cité dans la demande le document en entier	1-52
A	US 4 924 002 A (KOSTLAN CATHERINE R) 8 mai 1990 (1990-05-08) le document en entier	1-52
A	US 6 331 555 B1 (LAMMERS REINER ET AL) 18 décembre 2001 (2001-12-18) le document en entier	1-52
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! XP002278040 extrait de STN Database accession no. 2002:1799670 abrégé	51,52
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26 avril 2004

13/05/2004

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/03160

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! XP002278041 extrait de STN Database accession no. 2002:1966519 abrégé</p>	51,52
A	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! XP002278042 extrait de STN Database accession no. 2002:1799727 abrégé</p>	51,52
A	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! XP002278043 extrait de STN Database accession no. 2003:1939884 abrégé</p>	51,52
A	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! XP002278044 extrait de STN Database accession no. 2002:1954990 abrégé</p>	51,52
A	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! XP002278045 extrait de STN Database accession no. 2002:1942261 abrégé</p>	51,52

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la demande internationale No
PCT/FR 03/03160

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0245825	A	19-11-1987	AT 61582 T	15-03-1991
			AU 613579 B2	08-08-1991
			AU 7197387 A	12-11-1987
			DE 3768553 D1	18-04-1991
			DK 226987 A	10-11-1987
			EP 0245825 A1	19-11-1987
			ES 2037681 T3	01-07-1993
			FI 872015 A	10-11-1987
			GR 3001831 T3	23-11-1992
			IE 59813 B1	06-04-1994
			JP 2656035 B2	24-09-1997
			JP 63022079 A	29-01-1988
			NO 871917 A	10-11-1987
			NZ 220248 A	29-05-1989
			PT 84840 A ,B	01-06-1987
			US 4877881 A	31-10-1989
			US 5208251 A	04-05-1993
			CA 1330442 C	28-06-1994
			US 4924002 A	08-05-1990
			ZA 8702997 A	28-12-1988
US 4924002	A	08-05-1990	AT 61582 T	15-03-1991
			AU 613579 B2	08-08-1991
			AU 7197387 A	12-11-1987
			CA 1330442 C	28-06-1994
			DE 3768553 D1	18-04-1991
			DK 226987 A	10-11-1987
			EP 0245825 A1	19-11-1987
			ES 2037681 T3	01-07-1993
			FI 872015 A	10-11-1987
			GR 3001831 T3	23-11-1992
			IE 59813 B1	06-04-1994
			JP 2656035 B2	24-09-1997
			JP 63022079 A	29-01-1988
			NO 871917 A	10-11-1987
			NZ 220248 A	29-05-1989
			PT 84840 A ,B	01-06-1987
			US 5208251 A	04-05-1993
			ZA 8702997 A	28-12-1988
US 6331555	B1	18-12-2001	AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.